

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ЭТИЛ 1-АМИНО-3-МЕТИЛ-3-ПРОПИЛ-3,4-ДИГИДРОНАФТАЛИН-2-КАРБОКСИЛАТА

**А. И. МАРКОСЯН, С. В. ДИЛАНЯН, А. Ш. ОГАНИСЯН,
Д. Г. АЛАВЕРДИЕВА, А. С. БАГДАСАРЯН, М. Ю. ДАНГЯН**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения.
Армения, 0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26.
E-mail: ashot@markosyan.am

Поступило 03.09.2024

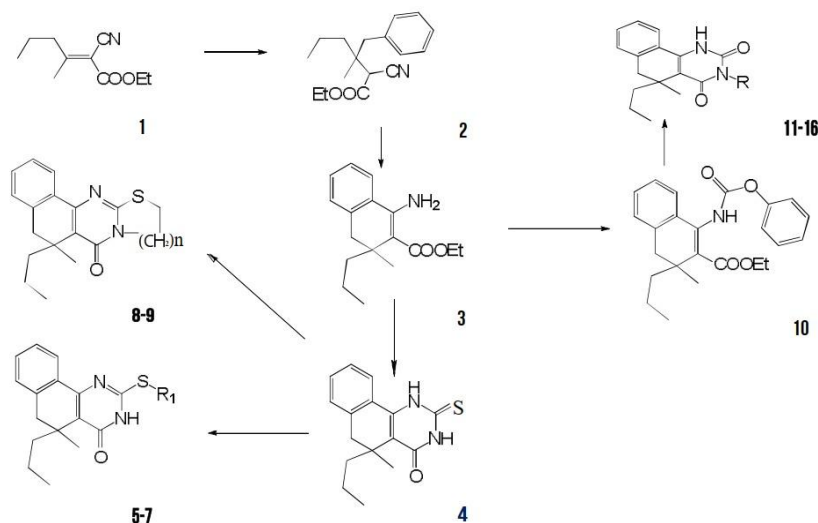
Взаимодействием этил 2-циано-3-метилгекс-2-еноата с бензилмагнийхлоридом синтезирован этил 3-бензил-2-циано-3-метилгексаноат, который в среде концентрированной серной кислоты циклизирован в этил 1-амино-3-метил-3-пропил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (аминоэфир). Взаимодействием аминоэфира с бензоилизотиоцианатом и с последующей циклизацией получившейся тиомочевины синтезирован 5-метил-5-пропил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-он (тиоксобензохиназолин). В результате алкилирования тиоксобензохиназолина алкилгалогенидами, 1,2-дибромэтаном и 1-бром-3-хлорпропаном синтезированы 2-сульфанилзамещённые 5-метил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-оны, 6-метил-6-пропил-9,10-дигидро-5*H*-бензо[*h*]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-7(6*H*)-он и 6-метил-6-пропил-5,6,10,11-тетрагидробензо[*h*][1,3]тиазино[2,3-*b*]хиназолин-7(9*H*)-он, соответственно. Взаимодействием аминоэфира с фенилхлорформиатом синтезирован этил 3-метил-1-((феноксикарбонил)амино)-3-пропил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат, конденсацией которого с аммиаком или первичными аминами различного строения синтезированы 5-метил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы.

Библ. ссылок 28.

Ключевые слова: синтез, циклизация, бензо[*h*]хиназолин, конденсация, аминоэфир, карбамат.

Изучение литературных данных последнего десятилетия свидетельствует о перспективности проведения новых исследований среди бензо[*h*]хиназолиновых соединений [1–21]. Ранее проведённые нами исследования бензо[*h*]хиназолинов, содержащих два заместителя в пятом положении, показали, что подобные соединения проявляют противоопухолевую, антимоноаминоксидазную и антибактериальную активности [22–28]. В настоящем сообщении приводятся данные о синтезе 5-метил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-онов на базе 1-амино-3-метил-3-пропил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата.

С этой целью этил 2-циано-3-метилгекс-2-еноат (**1**) поставлен в реакцию Михаэля с бензилмагнийхлоридом, что привело к получению 3-бензил-2-циано-3-метилгексаноата (**2**). Поскольку в последнем соединении существуют асимметрические центры, в ЯМР спектрах соединения 2 резонансные поглощения проявляются в виде набора двух сигналов. Соединение **2** в конц. H₂SO₄ подвергнуто внутримолекулярной циклизации с образованием этил 1-амино-3-метил-3-пропил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата (**3**) (аминоэфир) с выходом около 60%. Осуществлены некоторые превращения аминоэфира, в частности, в среде этанола он введён во взаимодействие с бензоилизотиоцианатом с последующей циклизацией посредством щелочи, промежуточно образовавшейся, тиомочевины. Получившийся в результате реакции 5-метил-5-пропил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-он (**4**) (тиоксобензохиназолин) в присутствии KOH поставлен в реакцию с алкилгалогенидами различного строения, что привело к получению 2-сульфанил-замещённых 5-метил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-онов **5–7**. Взаимодействием тиоксобензохиназолина **4** с 1,2-дибромэтаном и 1-бром-3-хлорпропаном в аналогичных условиях синтезированы 6-метил-6-пропил-9,10-дигидро-5*H*-бензо[*h*]тиазоло [2,3-*b*]хиназолин-7(6*H*)-он (**8**) и 6-метил-6-пропил-5,6,10,11-тетрагидробензо[*h*][1,3]тиазино[2,3-*b*]хиназолин-7(9*H*)-он (**9**) соответственно. В результате взаимодействия аминоэфира **3** с фенилхлорформиатом и последующей конденсацией полученного карбамата **10** с первичными аминами различного строения или аммиаком синтезированы 5-метил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы **11–16** по схеме:



Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений сняты на спектрофотометре «FT-IR NEXUS» в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H (300 MHz, $\text{DMCO-d}_6/\text{CCl}_4$ 1/3) и ^{13}C (75 MHz, $\text{DMCO-d}_6/\text{CCl}_4$ 1/3) зарегистрированы на приборе «Varian Mercury-300», внутренние стандарты - ТМС или ГМДС. ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254, проявитель - пары йода.

Этил 3-бензил-2-циано-3-метилгексаноат (2). К эфирному раствору бензилмагнийхлорида, полученному из 14.4 г (0.6 моля) магниевых стружек и 76 г (0.6 моля) бензилхлорида в 300 мл абс. эфира, при перемешивании прибавляли по каплям раствор 72.5 г (0.40 моля) этил 2-циано-3-метилгекс-2-еноата (1) в 150 мл абс. эфира, поддерживая температуру реакционной смеси при 10-15 °С. По окончании прибавления перемешивали при той же температуре 5 ч, затем, при охлаждении ледяной водой прибавляли по каплям 180 мл 20% раствора соляной кислоты, поддерживая температуру смеси при 10-15 °С. Продолжали перемешивать реакционную смесь при комнатной температуре до полного разложения комплекса. Органический слой отделяли, промывали водой и сушили безводным Na_2SO_4 , после отгонки растворителя остаток перегоняли в вакууме. Выход 78.0 г (71%) цианоэфира 2, т.кип. 180–181 °С/8мм, вязкая жидкость. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1030 (C-O-C); 1496, 1603 (C=C аром); 1742 (C=O); 2246 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H : 0.90-0.99 м (6H, 2CH₃ (2 изомера)), 1.02 с и 1.08 с (6H, 2CH₃ (2 изомера)), 1.33 т и 1.34 т (6H, J=7.1, 2CH₃ (2 изомера)), 1.36-1.51 м (2*4H, 2*2CH₂ (2 изомера)), 2.75 д и 2.82 д (2H, J=13.5, CH₂ (по 1 изомеру)), 2.78 с (2H, CH₂ (1 изомер)), 3.52 с и 3.54 с (2H, 2CH₂ (2 изомера)), 4.24 к и 4.25 к

(4H, J=7.1, 2CH₂ (2 изомера)), 7.13-7.30 м (10H, Ar (2 изомера)). Спектр ЯМР ¹³C: 13.5 (2CH₃ (2 изомера)), 14.0 и 14.0 (2CH₃ (2 изомера)), 16.2 и 16.3 (2CH₂ (2 изомера)), 21.9 и 22.1 (2CH₂ (2 изомера)), 38.6 и 38.9 (2CH₂ (2 изомера)), 40.4 и 40.4 (2C*(2 изомера)), 42.4 и 42.4 (2CH₂ (2 изомера)), 45.3 и 45.5 (2CH (2 изомера)), 61.4 и 61.4 (2CH₂ (2 изомера)), 115.3 и 115.3 (2 изомера), 126.1 (2CH (2 изомера)), 127.5 (2*2CH (2 изомера)), 130.0 и 130.1 (2*2CH (2 изомера)), 135.9 и 136.0 (2 изомера), 164.6 (2 изомера). Найдено, %: С 74.83; Н 8.59; N 5.30. С₁₇H₂₃NO₂. Вычислено, %: С 74.69; Н 8.48; N 5.12.

Этил 1-амино-3-метил-3-пропил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (3). В 250 мл реакционную колбу помещали 27.3 г (0.10 моля) цианоэфира (2) и при перемешивании и охлаждении ледяной водой прибавляли по каплям 60 мл конц. H₂SO₄, поддерживая температуру реакционной смеси при 0–7 °С. Смесь перемешивали при этой температуре 4 ч. и оставляли на ночь. Реакционную смесь при охлаждении нейтрализовали 20% раствором аммиака и экстрагировали эфиром. Эфирный экстракт промывали водой и сушили безводным Na₂SO₄. После отгонки растворителя в колбе осталось 18.0 г продукта (выход 60%, R_f 0.80 (этилацетат-гептан, 2:1)). Неочищенный аминоэфир 3 без дополнительной очистки использовали в следующей стадии для получения 5-метил-5-пропил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-она (4).

5-Метил-5-пропил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-она (4). В реакционной колбе помещали смесь 17.4 г (0.1 моля) аминоэфира 3, 100 мл абс. этанола и 16.3 г (0.1 моля) бензоилизотиоцианата. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч. К реакционной смеси прибавляли раствор 11.2 г (0.02 моля) КОН в 50 мл воды и кипятили 4 ч, после чего смесь охлаждали и подкисляли 18% HCl. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из *n*-бутанола. Выход 16.5 г (58%) 2-тиоксохиназолина 4. т. пл. 255-257 °С, R_f 0.50 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1550; 1613 (C=C аром.), 1654 (C=O), 3292 (NH). Спектр ЯМР ¹H: 0.80 т (3H, J=7.2, CH₃), 1.07-1.27 м (2H, CH₂), 1.26 с (3H, CH₃), 1.32-1.43 м и 1.69-1.81 м (2H, CH₂), 2.59 д и 2.84 д (2H, J=15.5, CH₂), 7.13-7.17 м (1H, Ar), 7.22-7.36 м (2H, Ar), 7.90-7.95 м (1H, Ar), 11.82 с (1H, NH), 11.93 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C: 14.4 (CH₃), 17.6 (CH₂), 24.2 (CH₃), 35.5, 39.7 (CH₂), 41.0 (CH₂), 117.2, 124.6 (CH), 125.4, 126.1 (CH), 127.6 (CH), 130.4 (CH), 136.8, 144.5, 159.9, 174.8. Найдено, %: С 67.24; Н 6.17; N 9.94; S 11.36. С₁₆H₁₈N₂OS. Вычислено, %: С 67.10; Н 6.33; N 9.78; S 11.20.

2-Сульфанилзамещённые 5-метил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-оны (общая методика). В круглодонной колбе с об-

ратным холодильником помещали смесь 2.86 г (0.01 моля) 2-тиоксохиназолина **4**, 0.56 г (0.01 моля) КОН в 30 мл абс. этанола и кипятили 30 мин, затем прибавляли 0.01 моль алкилгалогенида и продолжали кипячение еще 12 ч. Реакционную смесь охлаждали, прибавляют 20 мл 5% раствора КОН. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

5-Метил-2-(метилтио)-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (5). Выход 2.80 г (93%), т.пл. 199-200 °С, R_f 0.59 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1561; 1604 (C=C аром.), 1637 (C=O), 3290 (NH). Спектр ЯМР ^1H : 0.82 т (3H, J=7.2, CH₃), 1.08-1.28 м (2H, CH₂), 1.32 с (3H, CH₃), 1.35-1.48 м и 1.84-1.97 м (2H, CH₂), 2.60 с (3H, CH₃), 2.61 д и 2.88 д (2H, J=15.7, CH₂), 7.06-7.12 м (1H, Ar), 7.18-7.30 м (2H, Ar), 8.05-8.10 м (1H, Ar), 12.32 уш с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.4 (CH₃), 17.6 (CH₂), 24.2 (CH₃), 35.5, 39.7 (CH₂), 41.0 (CH₂), 117.2, 124.6 (CH), 125.4, 126.1 (CH), 127.6 (CH), 130.4 (CH), 136.8, 144.5, 159.9, 174.8. Найдено, %: С 67.29; Н 6.46; S 11.01. C₁₆H₁₈N₂OS. Вычислено, %: С 67.10; Н 6.33; S 11.20.

2-(Аллилтио)-5-метил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (6). Выход 2.6 г (79%), т.пл. 203-204 °С, R_f 0.70 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1590; 1600 (C=C аром.), 1637 (C=O), 3290 (NH). Спектр ЯМР ^1H : 0.82 т (3H, J=7.2, CH₃), 1.08-1.30 м (2H, CH₂), 1.32 с (3H, CH₃), 1.36-1.47 м и 1.83-1.96 м (2H, CH₂), 2.61 д и 2.88 д (2H, J=15.7, CH₂), 3.90 д (2H, J=6.9, CH₂), 5.13 дд (1H, J=10.0, 1.5, =CH₂), 5.33 дд (1H, J=17.0, 1.5, =CH₂), 6.01 ддт (1H, J=17.0, 10.0, 1.5, =CH), 7.06-7.12 м (1H, Ar), 7.18-7.29 м (2H, Ar) 8.01-8.06 м (1H, Ar), 12.31 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.5 (CH₃), 17.7 (CH₂), 24.8 (CH₃), 32.3 (CH₂), 36.0 (C*), 40.4 (CH₂), 40.8 (CH₂), 117.5 (CH₂), 120.6, 125.0 (CH), 125.8 (CH), 127.1 (CH), 129.4 (CH), 132.0, 133.0 (CH), 136.6, 153.2, 157.4, 161.9. Найдено, %: С 69.75; Н 6.96; S 9.99. C₁₉H₂₂N₂OS. Вычислено, %: С 69.90; Н 6.79; S 9.82.

2-(Бензилтио)-5-метил-5-пропил-5, 6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (7). Выход 3.3 г (87%), т.пл. 200-202 °С, R_f 0.68 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1558; 1604 (C=C аром.), 1633 (C=O), 3280 (NH). Спектр ЯМР ^1H : 0.83 т (3H, J=7.2, CH₃), 1.12-1.31 м (2H, CH₂), 1.33 с. (3H, CH₃), 1.37-1.49 м и 1.85-1.97 м (2H, CH₂), 2.63 д и 2.90 д (2H, J=15.7, CH₂), 4.49 д и 4.52 д (2H, J=13.4, CH₂), 7.08-7.13 м (1H, Ar), 7.18-7.31 м (5H, Ar), 7.39-7.44 м (2H, Ar), 8.07-8.11 м (1H, Ar), 12.34 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.5 (CH₃), 17.7 (CH₂), 24.8 (CH₃), 33.8 (CH₂), 36.0, 40.4 (CH₂), 40.8 (CH₂), 120.7, 125.0 (CH), 125.9 (CH), 126.7 (CH), 127.1(CH), 128.0 (2CH), 128.5 (2CH), 129.5 (CH),

132.0, 136.6, 136.7, 153.2, 157.8, 161.9. Найдено, %: С 73.55; Н 6.27; S 8.71. $C_{23}H_{24}N_2OS$. Вычислено, %: С 73.37; Н 6.42; S 8.52.

6-Метил-6-пропил-9, 10-дигидро-5H-бензо[h]тиазоло[2,3-b]хиназолин-7(6H)-он (8). Смесь 2.86 г (0.01 моль) 2-тиоксохиназолина **4**, 1.12 г (0.02 моля) КОН и 40 мл этанола кипятили в реакционной колбе с обратным холодильником до растворения хиназолина, прибавляли 2.0 г (0.01 моля) дибромэтана и продолжали кипятить еще 20 ч. По окончании кипячения к смеси прибавляли 20 мл воды, осадок отфильтровывали, промывают водой и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.5 г (80%) тиазолосоединения **8**, т.пл. 180 °С, R_f 0.43 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1604 (C=C аром.), 1645 (C=O). Спектр ЯМР 1H : 0.83 т (3H, J=7.2, CH₃), 1.08-1.28 м (2H, CH₂), 1.33 с (3H, CH₃), 1.36-1.48 м и 1.82-1.94 м (2H, CH₂), 2.63 д и 2.89 д (2H, J=15.7, CH₂), 3.52 т (2H, J=7.7, CH₂), 4.40 т (2H, J=7.7, CH₂), 7.08-7.12 м (1H, Ar), 7.19-7.30 м (2H, Ar), 7.98-8.03 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.4 (CH₃), 17.6 (CH₂), 24.7 (CH₃), 25.6 (CH₂), 36.1, 40.3 (CH₂), 40.8 (CH₂), 48.5 (CH₂), 119.8, 125.2 (CH), 125.8 (CH), 127.0 (CH), 129.6 (CH), 131.4, 136.4, 153.8, 159.5, 161.5. Найдено, %: С 69.03; Н 6.60; S 10.00. $C_{18}H_{20}N_2OS$. Вычислено, %: С 69.20; Н 6.45; S 10.26.

6-Метил-6-пропил-5,6,10,11-тетрагидробензо[h][1,3]тиазино[2,3-b]хиназолин-7(9H)-он (9). Аналогично из 2.86 г (0.01 моль) 2-тиоксохиназолина **4**, 1.12 г (0.02 моля) КОН 1.6 г (0.01 моля) 1-хлор-3-бромпропана и 40 мл этанола получили 2.9 г (выход 89%) тиазиносоединения **9**, т.пл. 181-183 °С, R_f 0.52 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1605 (C=C аром.), 1645 (C=O). Спектр ЯМР 1H : 0.82 т (3H, J=7.2, CH₃), 1.08-1.28 м (2H, CH₂), 1.33 с (3H, CH₃), 1.35-1.48 м и 1.83-1.95 м (2H, CH₂), 2.23-2.33 м (2H, CH₂), 2.63 д и 2.90 д (2H, J=15.7, CH₂), 3.18-3.23 м (2H, CH₂), 3.98-4.03 м (2H, CH₂), 7.07-7.12 м (1H, Ar), 7.18-7.30 м (2H, Ar), 7.99-8.04 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.4 (CH₃), 17.6 (CH₂), 22.4 (CH₂), 24.7 (CH₃), 26.8 (CH₂), 36.3, 40.4 (CH₂), 40.9 (CH₂), 40.9 (CH₂), 119.3, 125.1 (CH), 125.8 (CH), 127.0 (CH), 129.5 (CH), 131.3, 136.5, 151.8, 156.0. Найдено, %: С 69.74; Н 6.96; S 9.66. $C_{19}H_{22}N_2OS$. Вычислено, %: С 69.90; Н 6.79; S 9.82.

Этил 3-метил-1-((феноксикарбонил)амино)-3-пропил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (10). Смесь 20 г (0.07 моля) аминоэфира **2**, 11.0 г (0.07 моля) фенилхлорформиата и 70 мл абсолютного бензола кипятили с обратным холодильником в течение 15 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывали из 80% этанола. Выход 26.6 г (97%) карбамата **10**. т.пл. 135-136 °С, R_f 0.64 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 1590, 1627 (C=C аром); 1687 (C=O); 1752 (C=O карбамат); 3239 (NH). Спектр ЯМР 1H : 0.86 т (3H, J=7.2, CH₃),

1.16 с (3H, CH₃), 1.20-1.40 м (2H, CH₂), 1.35 т (3H, J=7.1, CH₃), 1.44-1.62 м (2H, CH₂), 2.66 д и 2.90 д (2H, J=15.4, CH₂), 4.24 к (2H, J=7.1, CH₂), 7.04-7.28 м (6H, Ar), 7.30-7.39 м (2H, Ar), 7.39-7.47 м (1H, Ar), 9.13 шир. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C: 13.9 (CH₃), 14.4 (CH₃), 17.2 (CH₂), 23.7 (CH₃), 37.4, 39.7 (CH₂), 40.2 (CH₂), 59.5 (CH₂), 121.2 (2CH, C*), 123.7 (CH), 124.3 (CH), 126.0 (CH), 127.2 (CH), 128.2 (CH), 128.4, 128.5 (2CH), 132.4, 135.0, 150.8, 152.2, 166.6. Найдено, %: С 73.42; Н 6.78; N 3.69. С₂₄H₂₇NO₄. Вычислено, %: С 73.26; Н 6.92; N 3.56.

3-Замещённые 5-метил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы (11-16) (общая методика). Смесь 3.94 г (0.01 моля) карбамата **10**, 0.01 моля первичного амина и 20 мл абс. этанола кипятили с обратным холодильником в течение 7 ч. К реакционной смеси прибавляли раствор 1.1 г (0.02 моля) КОН в 10 мл воде и продолжали кипячение ещё 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и подкисляли 18% HCl. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из *n*-бутанола.

5-Метил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (11). Выход 2.6 г (98%), т.пл. 318-320 °C, R_f 0.78 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1561; 1610 (C=C аром.), 1697 (4-C=O), 1709 (2-C=O), 3160 (NH). Спектр ЯМР ¹H: 0.80 т (3H, J=7.2, CH₃), 1.05-1.25 м (2H, CH₂), 1.27 с (3H, CH₃), 1.30-1.43 м и 1.72-1.83 м (2H, CH₂), 2.58 д и 2.83 д (2H, J=15.5, CH₂), 7.11-7.16 м (1H, Ar), 7.21-7.34 м (2H, Ar), 7.81-7.87 м (1H, Ar), 10.69 с (2H, NH). Спектр ЯМР ¹³C: 14.4 (CH₃), 17.7 (CH₂), 24.8 (CH₃), 35.3, 40.2 (CH₂), 41.5 (CH₂), 112.4, 123.8 (CH), 126.1 (CH), 126.3, 127.6 (CH), 130.0 (CH), 136.8, 143.8, 151.1, 163.2. Найдено, %: С 71.27; Н 6.90; N 10.18. С₁₆H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: С 71.09; Н 6.71; N 10.36.

3,5-Диметил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (12). Выход 2.6 г (92%), т.пл. 177-179 °C, R_f 0.79 (этилацетат-бензол, 1:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1566; 1619 (C=C аром.), 1639 (4-C=P), 1702 (2-C=O), 3188 (NH). Спектр ЯМР ¹H: 0.80 т (3H, J=7.2, CH₃), 1.05-1.25 м (2H, CH₂), 1.28 с (3H, CH₃), 1.32-1.44 м и 1.72-1.85 м (2H, CH₂), 2.59 д и 2.85 д (2H, J=15.5, CH₂), 3.22 с (3H, CH₃), 7.11-7.18 м (1H, Ar), 7.22-7.35 м (2H, Ar), 7.83-7.89 м (1H, Ar), 10.94 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C: 14.4 (CH₃), 17.7 (CH₂), 24.8 (CH₃), 26.3 (CH₃), 35.5, 40.2 (CH₂), 41.5 (CH₂), 112.7, 123.7 (CH), 126.1, 126.2 (CH), 127.5 (CH), 130.0 (CH), 136.7, 142.2, 151.1, 162.0. Найдено, %: С 71.65; Н 7.26; N 9.68. С₁₇H₂₀N₂O₂. Вычислено, %: С 71.81; Н 7.09; N 9.85.

3-Этил-5-метил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (13). Выход 2.3 г (77%), т.пл. 160-162 °C, R_f 0.45 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1567; 1615 (C=C аром.), 1640 (4-C=O),

1704 (2-C=O), 3190 (NH). Спектр ЯМР ^1H : 0.81 т (3H, J=7.2, CH₃), 1.04-1.24 м (2H, CH₂), 1.20 т (3H, J=7.0, CH₃), 1.27 с (3H, CH₃), 1.30-1.43 м и 1.74-1.86 м (2H, CH₂), 2.58 д и 2.85 д (2H, J=15.5, CH₂), 3.90 к (2H, J=7.0, CH₂), 7.11-7.17 м (1H, Ar), 7.21-7.35 м (2H, Ar), 7.82-7.89 м (1H, Ar), 10.88 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 12.7 (CH₃), 14.4 (CH₃), 17.7 (CH₂), 24.7 (CH₃), 34.4 (CH₂), 35.6, 40.2 (CH₂), 41.5 (CH₂), 111.9, 123.7 (CH), 126.11, 126.12 (CH), 127.6 (CH), 130.0 (CH), 136.7, 142.2, 150.8, 161.5. Найдено, С 72.58; Н 7.60; N 9.55. C₁₈H₂₂N₂O₂. Вычислено, %: С 72.46; Н 7.43; N 9.39.

5-Метил-3,5-дипропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-2,4(1*H*, 3*H*)-дион(14). Выход 2.35 г (76%), т.пл. 130-132 °С, R_f 0.56 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1567; 1615 (C=C аром.), 1644 (4-C=O), 1698 (2-C=O), 3180 (NH). Спектр ЯМР ^1H : 0.81 т (3H, J=7.2, CH₃), 0.97 т (3H, J=7.4, CH₃), 1.02-1.25 м (2H, CH₂), 1.26 с (3H, CH₃), 1.29-1.42 м и 1.76-1.89 м (2H, CH₂), 1.55-1.69 м (2H, CH₂), 2.57 д и 2.86 д (2H, J=15.6, CH₂), 3.75-3.83 м (2H, CH₂), 7.12-7.17 м (1H, Ar), 7.21-7.34 м (2H, Ar), 7.82-7.89 м (1H, Ar), 10.87 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 11.0 (CH₃), 14.4 (CH₃), 17.7 (CH₂), 20.5 (CH₂), 24.7 (CH₃), 39.6, 40.2 (CH₂), 40.9 (CH₂), 41.5 (CH₂), 111.8, 123.7 (CH), 126.1, 126.1 (CH), 127.6 (CH), 130.0 (CH), 136.7, 142.2, 150.9, 161.7. Найдено, %: С 73.22; Н 7.89; N 8.86. C₁₉H₂₄N₂O₂. Вычислено, %: С 73.05; Н 7.74; N 8.97.

3-Бензил-5-метил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-2,4 (1*H*,3*H*)-дион (15). Выход 3.3 г (92%), т.пл. 162-163 °С, R_f 0.64 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1568; 1621 (C=C аром.), 1643 (4-C=O), 1654 (2-C=O), 3120-3226 (NH). Спектр ЯМР ^1H : 0.8 т (3H, J=7.2, CH₃), 1.03-1.26 м (2H, CH₂), 1.28 с (3H, CH₃), 1.31-1.44 м и 1.77-1.90 м (2H, CH₂), 2.59 д и 2.87 д (2H, J=15.5, CH₂), 5.04 с (2H, CH₂), 7.14-7.41 м (8H, Ar), 7.84-7.90 м (1H, Ar), 11.01 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.4 (CH₃), 17.7 (CH₂), 24.7 (CH₃), 35.7, 40.1 (CH₂), 41.4 (CH₂), 42.5 (CH₂), 111.8, 123.8 (CH), 126.0, 126.1 (CH), 126.5 (CH), 127.56 (2CH), 127.59 (CH), 127.9 (2CH), 130.1 (CH), 136.8, 137.3, 142.5, 151.0, 161.7. Найдено, %: С 76.47; Н 6.88; N 7.60. C₂₃H₂₄N₂O₂. Вычислено, %: С 76.64; Н 6.71; N 7.77.

5-Метил-3-фенетил-5-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-2,4 (1*H*,3*H*)-дион (16). Выход 3.3 г (88%), т.пл. 205-207 °С, R_f 0.58 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1567; 1619 (C=C аром.), 1646 (4-C=O), 1700 (2-C=O), 3100-3200 (NH). Спектр ЯМР ^1H : 0.82 т (3H, J=7.2, CH₃), 1.03-1.24 м (2H, CH₂), 1.28 с (3H, CH₃), 1.32-1.44 м и 1.76-1.88 м (2H, CH₂), 2.59 д и 2.86 д (2H, J=15.5, CH₂), 2.84-2.89 м (2H, CH₂), 4.00-4.08 м (2H, CH₂), 7.11-7.19 м (2H, Ar), 7.22-7.37 м (6H, Ar), 7.85-7.90 м (1H, Ar), 10.95 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.4 (CH₃),

17.7 (CH₂), 24.7 (CH₃), 33.3 (CH₂), 35.6, 40.2 (CH₂), 40.8 (CH₂), 41.5 (CH₂), 111.8, 123.7 (CH), 125.6 (CH), 126.0, 126.1 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (2CH), 128.3 (2CH), 130.0 (CH), 136.7, 138.4, 142.3, 150.8, 161.6. Найдено, %: C 77.12; H 7.16; N 7.66. C₂₄H₂₆N₂O₂. Вычислено, %: C 76.98; H 7.00; N 7.48.

Էթիլ 1-ԱՄԻՆՈ-3-ՄԵԹԻԼ-3-ՊՐՈՊԻԼ-3,4-ԴԻՀԻԴՐՈՆԱՎԹԱԼԵՆ-2-ԿԱՐԲՈՔՍԻԼԱՏԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Ս. Վ. ԴԻԼԱՆՅԱՆ, Ա. Շ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Դ. Գ. ԱԼԱՀՎԵՐԴԻԵՎԱ, Ա. Ս. ԲԱԶԴԱՍԱՐՅԱՆ, Մ. ՅՈՒ. ԴԱՆԴՅԱՆ

Էթիլ 2-ցիան-3-մեթիլհեքս-2-ենոատը, բենզիլմագնիզիումի քլորիդի հետ փոխազդելով, սինթեզվել է էթիլ 3-բենզիլ-2-ցիանո-3-մեթիլհեքսանոատ, որը խիտ ծծմբական թթվի միջավայրում ցիկլացվել է էթիլ 1-ամինո-3-մեթիլ-3-պրոպիլ-3,4-դիհիդրոնավթալին-2-կարբոքսիլատի (ամինոէսթեր): Ամինոէսթերի և բենզոիլիդթիոցիանատի փոխազդեցությունը և առաջացած թիոմիզանյութի ցիկլացումը հանգեցրել են 5-մեթիլ-5-պրոպիլ-2-թիոքսո-2,3,5,6-տետրահիդրո-բենզո[հ]քինազոլին-4(1H)-ոնի (թիոքսոբենզոքինազոլին) ստացման: Թիոքսո-բենզոքինազոլինի մոնոհալոգենիդներով, 1,2-դիբրոմէթանով և 1-բրոմ-3-քլորոպրոպանով ակիլացման արդյունքում սինթեզվել են համապատասխանաբար 2-սուլֆանիլ տեղակալված 5-մեթիլ-5-պրոպիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[հ]քինազոլին-4(3H)-ոններ, 6-մեթիլ-6-պրոպիլ-9,10-դիհիդրո-5H-բենզո[հ]թիազոլո[2,3-b]քինազոլին-7(6H)-ոն և 6-մեթիլ-6-պրոպիլ-5,6,10, 11-տետրահիդրոբենզո[հ] [1,3] թիազոլինո[2,3-b]քինազոլին-7(9H)-ոն: Էթիլ 3-մեթիլ-1-((ֆենօքսիկարբոնիլ)ամինո)-3-պրոպիլ-3,4-դիհիդրոնավթալին-2-կարբոքսիլատը (կարբամատ) սինթեզվել է ամինոէսթերի կոնդենսումով ֆենիլքլորֆորմիատի հետ: Կարբամատի և ամոնիակի կամ տարբեր կառուցվածքի առաջնային ամինների փոխազդեցությամբ արդյունքում ստացվել են 5-մեթիլ-5-պրոպիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[հ]քինազոլին-2,4(1H,3H)-դիոններ:

SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF ETHYL 1-AMINO-3-METHYL-3-PROPYL-3,4-DIHYDRONAPHTHALENE-2-CARBOXYLATE

I. MARKOSYAN, S. W. DILANYAN, A. SH. HOVHANNISYAN, D. G. ALAHVERDIEVA, A. S. BAGHDASARYAN, M. YU. DANGHYAN

Scientific and technological center of organic and pharmaceutical chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia.
Armenia, 0014, Yerevan, Azatutyan Ave. 26.
E-mail: ashot@markosyan.am

By reacting ethyl 2-cyano-3-methylhex-2-enoate with benzyl magnesium chloride ethyl 3-benzyl-2-cyano-3-methylhexanoate was synthesized, which was cyclized in

concentrated sulfuric acid to ethyl 1-amino-3-methyl-3-propyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxylate (amino ester). By reacting the amino ester with benzoylisothiocyanate followed by cyclization of the resulting thiourea, 5-methyl-5-propyl-2-thioxo-2,3,5,6-tetrahydrobenzo[*h*]quinazolin-4(1*H*)-one (thioxobenzoquinazoline) was synthesized. As a result of alkylation of thioxobenzoquinazoline with monohalides, 1,2-dibromoethane and 1-bromo-3-chloropropane, 2-sulfanylbstituted 5-methyl-5-propyl-5,6-dihydrobenzo[*h*]quinazolin-4(3*H*)-ones, 6-methyl-6-propyl-9,10-dihydro-5*H*-benzo[*h*]thiazolo[2,3-*b*]quinazolin-7(6*H*)-one and 6-methyl-6-propyl-5,6,10,11-tetrahydrobenzo[*h*][1,3]-thiazino[2,3-*b*]quinazolin-7(9*H*)-one were synthesized, respectively. By condensation of amino ester with phenylchloroformate, ethyl 3-methyl-1-((phenoxycarbonyl)amino)-3-propyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxylate was synthesized, by condensation of which with ammonia or primary amines of various structures, 5-methyl-5-propyl-5,6-dihydrobenzo[*h*]quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones were synthesized.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Pozharskii A.F., Ozeryanskii V.A., Mikshiev V.Y., Antonov A.S., Chernyshev A.V., Metelitsa A.V., Borodkin G.S., Fedik N.S., Dyablo O.V. – 10-Dimethylamino Derivatives of Benzo[*h*]quinoline and Benzo[*h*]quinazolines: Fluorescent Proton Sponge Analogues with Opposed *peri*-NMe₂/–N= Groups. How to Distinguish between Proton Sponges and Pseudo-Proton Sponges. // J. Org. Chem., 2016, v. 81 (3), p.p. 5574–5587. Doi 10.1021/acs.joc.6b00917
- [2] Mikshiev V.Y., Antonov A.S., Pozharskii A.F. – Tandem Synthesis of 10-Dimethylaminobenzo[*h*]quinazolines from 2-Ketimino-1,8-bis(dimethylamino)naphthalenes via Nucleophilic Replacement of the Unactivated Aromatic NMe₂ Group // Org. Lett., 2016, v. 18 (12), p.p. 2872–2875. Doi 10.1039/C6RA03323G
- [3] Ramesh G., Gali R., Velpula R., Rajitha B. – Recyclable task-specific acidic ionic liquid [NMP]H₂PO₄: Microwave-assisted, efficient one-pot, two-step tandem synthesis of fused thiazolo[2,3-*b*]quinazolinone and thiazolo[2,3-*b*]quinazoline derivatives // Res. Chem. Intermed., 2016, v.42, Issue 4, p.p. 3863–3873. Doi 10.1007/s11164-015-2249-1
- [4] Verbitskiy E.V., Rusinov G.L., Chupakhin O.N., Charushin V.N. – A new route towards dithienoquinazoline and benzo[*f*]thieno[3,2-*h*]quinazoline systems using Pd-catalyzed intramolecular cyclization under microwave irradiation // ARKIVOC 2016, (iv), p.p. 204–216. Doi 10.3998/ark.5550190.p009.623
- [5] Wei W., Li Ch., Wang T., Liu D., Zhang N. – Synthesis of polybenzoquinazolines via an intramolecular dehydration of photocyclization // Tetrahedron, 2016, v. 72, Issue 33, p.p. 5037–5046. Doi 10.1016/j.tet.2016.04.080
- [6] Maurya H.K., Hasanain M., Singh S., Sarkar J., Dubey V., Shukla A., Luqman S., Khanc F., Gupta A. – Synthesis of 4-phenyl-5,6-dihydrobenzo[*h*]quinazolines and their evaluation as growth inhibitors of carcinoma cells // RSC Advances, 2016, v. 22 (6), p.p. 18607–18618. Doi 10.1039/C5RA24429C
- [7] Wu. L., Zh. Ch. – Synthesis and antitumor activity evaluation of novel substituted 5*H*-benzo[*i*][1,3,4]thiadiazolo[3,2-*a*]quinazoline-6,7-diones // RSC Advances, 2016, v. 34 (6), p.p. 28755–28562. Doi 10.1039/C6RA03323G

- [8] Sahoo M., Jena L., Daf S., Kumar S. – Virtual Screening for Potential Inhibitors of NS₃ Protein of Zika Virus // *Genomics Inform*, 2016, v. 14 (3), p.p. 104–111. Doi 10.5808/GI.2016.14.3.104
- [9] Gomha S.M., Abbas E.M. H., Farghaly T. – Antimicrobial Activity of Novel Tetra- and Penta-azaheterocyclic Ring Systems // *J. Het. Chem*, 2017, v. 54, p.p. 610–617. Doi 10.1002/jhet.2632
- [10] Keshari A.K., Singh A.K., Raj V., Rai A., Trivedi P., Ghosh B., Kumar U., Rawat A., Kumar D., Saha S. – *p*-TSA-promoted syntheses of 5H-benzo[*h*]thiazolo[2,3-*b*]quinazoline and indeno[1,2-*d*] thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine analogs: molecular modeling and in vitro antitumor activity against hepatocellular carcinoma // *Drug Des. Devel. Ther.* 2017, v. 11, p.p. 1623–1642. Doi 10.2147/DDDT.S136692
- [11] Ebied M.Y., Zagahary W.A., Amin K.M., Hammad Sh.F. - Synthesis and antimicrobial evaluation of some tricyclic substituted benzo[*h*]quinazolines, benzo[*h*]quinolines and naphthaleno[*d*]thiazoles // *J. Adv. Pharm. Res.* 2017, v. 1 (4), p.p. 216–227. Doi 10.21608/aprh.2017.4043
- [12] Keshari A.K., Singh A.K., Kumar U. Raj. V., Rai A., Kumar P., Kumar D., Maity B, Nath S, Prakash A, Saha S. – 5H-benzo[*h*]thiazolo[2,3-*b*]quinazolines ameliorate NDEA-induced hepatocellular carcinogenesis in rats through IL-6 downregulation along with oxidative and metabolic stress reduction // *Drug Des. Devel. Ther.*, 2017, v. 11, p.p. 2981–2995. Doi 10.2147/DDDT.S143075
- [13] Nowak M., Fornal E., Kontek R., Sroczynski D., Jóźwiak A., Augustowska E., Warpas A., Adamczyk M., Malinowski Z. – Synthesis of acynaphthylamines and their applications in the formation of benzoquinazolines // *Arkivoc*, 2018, p.p. 248–265. Doi 10.24820/ark.5550190.p010.739
- [14] Roudbaraki S.J., Janghorban S., Ghashang M. – Green Chemistry Preparation of thiochromeno[4,3-*b*]pyran and benzo[*h*]thiazolo[2,3-*b*]quinazoline Derivatives using HSBM Technique over ZnAl₂O₄ Nano-Powders // *Comb. Chem. High Throughput Screening*. 2019, v. 22, Issue 6, p.p. 422–427. Doi 10.2174/1386207322666190617164617
- [15] Malinowski Z., Fornal E., Warpas, M. Nowak A. - Synthesis of benzoquinoline derivatives from formyl naphthylamines via Friedländer annulation under metal-free conditions // *Monats für Chemie*, 2018, Volume 149, Issue 11, p.p. 1999–2011. Doi 10.1007/s00706-018-2268-x
- [16] Wu L., Liu Y., Li Y. – Synthesis of Spirooxindole-*O*-Naphthoquinone-Tetrazolo[1,5-*a*]Pyrimidine Hybrids as Potential Anticancer Agents // *Molecules* 2018, 23(9), 2330. Doi:10.3390/molecules23092330
- [17] Ramadan A., Kamel G., Awad N.E., Shokry A.A., Faye H.M. - The pharmacological effect of apricot seeds extracts and amygdalin in experimentally induced liver damage and hepatocellular carcinoma // *J Herbmed Pharmacol*. 2020, v. 9(4), p.p. 400–407. Doi 10.34172/jhp.2020.50.
- [18] Gauni B., Mehariya K., Shah A., Duggirala S.M – Tetralone scaffolds and their potential therapeutic applications // *Lett. Drug Des. & Disc.*, 2021, v. 18(3), p.p. 222–238. doi.org/10.2174/1570180817999201013165656
- [19] Bora D., Kaushal A., Shankaraiah N. – Anticancer potential of spirocompounds in medicinal chemistry: A pentennial expedition // *Europ. J Med. Chem.*, 2021, v. 215(5), p.p. 113263. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113263.
- [20] Luan M.Z., Zhang X.F., Yang Y., Meng Q.G., Hou G.G. – Anti-inflammatory activity of fluorine-substituted benzo[*h*]quinazoline-2-amine derivatives as NF- κ B inhibitors // *Bioorganic Chem.*, 2023, 106360. Doi:https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106360.

- [21] Constantine V., Milyutin N., Komogortsev A., Lichitsky B.V., Minyaev M.E., Melekhina V.G. – Synthesis of substituted 8H-benzo[h]pyrano[2,3-f]quinazolin-8-ones via photochemical 6 π -electrocyclization of pyrimidines containing an allomaltol fragment // *Beilstein J. Org. Chem.*, 2023, 19, p.p.778–788. <https://doi.org/10.3762/bjoc.19.58>.
- [22] Markosyan A.I., Hayrapetyan K.K., Gabrielyan S.H., Mamyas S.S., Avakimyan J.A. – Synthesis and antibacterial properties of benzo[h]quinazolines on the base of 1-amino-3,3-dimethyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carbonitrile // *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*. 2016, 2(27), p.p. 3–7.
- [23] Markosyan A.I., Dilanyan S.V., Gabrielyan S.H., Mamyas S.S. – Synthesis and some conversions of 1-amino-3-methyl-3-propyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carbonitrile // *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*. 2016, 27(2), p.p. 23–27.
- [24] Markosyan A.I., Hayrapetyan K.K., Gabrielyan S.H., Mamyas S.S., Avakimyan J.A. – Synthesis and antibacterial activity of derivatives of carboxylic acids dihydrobenzo[h]quinoxaline series // *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*. 2018, 30(2), p.p. 35–38.
- [25] Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М. – Синтез и превращения (3,3-диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенилкарбамата. *Хим. ж. Армении*. 2018, т. 71, № 1–2, с. 204–214.
- [26]. Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Ширинян В.З., Мамян С.С. – Некоторые превращения 5, 5-диметил-2-(хлорметил)-5, 6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она // *ЖОрХ*. 2018, 54 (4), с. 604–611. Doi 10.1134/S1070428018040152
- [27]. Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Ширинян В.З., Арсенян Ф.Г., Авакимян Дж.А., Мурадян Р.Е. – Синтез и биологические свойства производных бензо[h]хиназолин-2-карбоновой кислоты // *Хим. ж. Армении*. 2019, т. 72, № 1-2, с. 123–133.
- [28]. Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Ширинян В.З., Захаров А.В., Арсенян Ф.Г., Авакимян Дж.А. – Синтез, противоопухолевая и антибактериальная активность новых производных дигидронафталина и дигидробензохиназолина // *Хим.-фарм. ж.*, 2019, т. 53, № 1, с. 17–24. Doi 10.30906/0023-1134-2019-53-1-17-23